

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click Display Selected.
- To print/save clean copies of selected records from browser click Print/Save Selected.
- To have records sent as hardcopy or via email, click Send Results.

☒ Select All☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

1. ☐ 11/5/1 DIALOG(R)File 352:Derwent WPI (c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013486601

WPI Acc No: 2000-658544/200064

XRAM Acc No: C00-199566

Cerebral apoplexy prevention agents and compositions  
formulating them

Patent Assignee: BIZEN KASEI KK (BIZE-N)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 2000239168	A	20000905	JP 9984464	A	19990219	200064 B

Priority Applications (No Type Date): JP 9984464 A 19990219

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 2000239168	A		8	A61K-031/685	

Abstract (Basic): JP 2000239168 A

NOVELTY - Cerebral apoplexy prevention agents comprise a  
glycerophospholipid having fatty acid residues containing  
docosahexaenoic acid as a constitutional fatty acid.

ACTIVITY - Cerebroprotective.

MECHANISM OF ACTION - None given.

USE - The cerebral apoplexy prevention agents are useful as  
ingredients of compositions, especially pharmaceutical or food  
compositions.ADVANTAGE - The cerebral apoplexy prevention agents effectively  
reduce the content of arachidonic acid in the lipid in blood and  
significantly prevent apoplexy.

pp: 8 DwgNo 0/0

Title Terms: CEREBRAL; APOPLEXY; PREVENT; AGENT; COMPOSITION; FORMULATION

Derwent Class: B05; D13

International Patent Class (Main): A61K-031/685

International Patent Class (Additional): A23L-001/30; A23L-001/32;

A23L-001/328; A23L-001/333; A61K-031/20; A61P-009/00

File Segment: CPI

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2005 Thomson Derwent. All rights reserved.

☒ Select All☒ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Free

© 2005 Dialog, a Thomson business

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号  
特開2000-239168  
(P2000-239168A)

(43) 公開日 平成12年9月5日(2000.9.5)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-ト (参考)
A 6 1 K 31/685		A 6 1 K 31/685	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	A 4 B 0 4 2
1/328		1/328	Z 4 C 0 8 6
1/333		1/333	Z 4 C 2 0 6
A 6 1 P 9/00		A 6 1 K 31/00	6 0 9
審査請求 未請求 請求項の数 9 書面 (全 8 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-84464  
(22) 出願日 平成11年2月19日(1999.2.19)

(71) 出願人 391007356  
備前化成株式会社  
岡山県赤磐郡熊山町徳富363番地  
(72) 発明者 井上 良計  
岡山県赤磐郡熊山町徳富363番地 備前化  
成株式会 社内  
(72) 発明者 石原 健夫  
岡山県赤磐郡熊山町徳富363番地 備前化  
成株式会 社内  
(72) 発明者 齋藤 康  
千葉県千葉市中央区葛城2-4-22  
(72) 発明者 森崎 信尋  
千葉県千葉市美浜区磯辺4-3-4  
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 脳卒中予防剤およびこれを配合してなる組成物

(57) 【要約】

【課題】 高血圧性脳出血等の脳卒中を効果的に防止し得る脳卒中予防剤およびこれを配合してなる組成物を提供する。

【解決手段】 イカ外套筋や魚卵等を原料とし、構成脂肪酸としてドコサヘキサエン酸を含む脂肪酸の残基をもつグリセロリン脂質、より好ましくはホスファチジルコリンを有効成分としてなる脳卒中予防剤。また、該予防剤を配合して医薬用組成物、食用組成物等の組成物となす。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 構成脂肪酸としてドコサヘキサエン酸を含む脂肪酸の残基を有するグリセロリン脂質を有効成分としてなる脳卒中予防剤。

【請求項2】 構成脂肪酸中のドコサヘキサエン酸含量が5重量%以上である請求項1に記載の脳卒中予防剤。

【請求項3】 グリセロリン脂質がモノアシル型および/またはジアシル型ホスファチジルコリンである請求項1または2に記載の脳卒中予防剤。

【請求項4】 グリセロリン脂質の含量が20重量%以上のものである請求項1～3のいずれか1項に記載の脳卒中予防剤。

【請求項5】 グリセロリン脂質が動物性原料または魚介類由来の原料から得られるものである請求項1～4のいずれか1項に記載の脳卒中予防剤。

【請求項6】 動物性原料がドコサヘキサエン酸含有油を添加した飼料で飼育された鶏の卵である請求項5に記載の脳卒中予防剤。

【請求項7】 魚介類由来の原料がイカまたは魚卵である請求項5に記載の脳卒中予防剤。

【請求項8】 請求項1～7のいずれか1項に記載の脳卒中予防剤を配合してなる組成物。

【請求項9】 組成物が医薬用組成物または食用組成物である請求項8に記載の脳卒中予防剤を配合してなる組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、特定の高度不飽和脂肪酸を含有する構成脂肪酸をもつリン脂質を有効成分としてなる脳卒中予防剤に係るものである。より詳しくは、イカ皮や特定の鶏卵等から得られるドコサヘキサエン酸含有脂肪酸を構成脂肪酸とするグリセロリン脂質を有効成分としてなる脳卒中予防剤およびこれを配合してなる組成物に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】高血圧状態が長期間持続すると、その原因疾患のいかににかかわらず、脳、心臓、腎臓等に重篤な疾病、合併症を起こすことが知られている。例えば、脳血管障害として高血圧性脳出血、高血圧性脳症、クモ膜下出血等のいわゆる脳卒中症状が高血圧によって惹起される。高血圧性脳出血は、脳の微細動脈ないしは小動脈における中膜平滑筋細胞の壊死すなわち動脈の脆弱化と、それに基づく動脈組織の破壊によって引き起こされる。これを予防するには血圧のコントロールとともに動脈の中膜平滑筋細胞の壊死の予防、壊死に至った局所での残存平滑筋細胞の分裂および増殖の促進が重要となる。

【0003】近年、生活習慣および食事パターンと疾病との関係が注目され、生活様式の見直しや各種食材に含まれる成分の機能評価が行われている。この評価手段と

して種々の病態モデル動物が開発されており、脳出血等の脳卒中を評価するための理想的なモデル動物としてSHR-SP（脳卒中易発症自然発症高血圧ラット）が知られている。このモデルは自然経過として生後の週齢依存的に血圧が上昇し、約15週齢で収縮期血圧が200mmHgを超え、このために週齢依存的に脳卒中を起こし、45週齢前後までには大部分が死亡するものである（Y. Yamori et al., Jpn. Cir. J., 39, 616-621, 1975）。

【0004】食材中の脂質の構成成分としてエイコサペンタエン酸（C20:5n-3以下、EPAという）やドコサヘキサエン酸（C22:6n-3以下、DHAという）があり、これらをはじめとする高度不飽和脂肪酸は、例えばカツオやマグロ等の魚油、卵黄油の構成要素として含まれており、また微細藻類や微生物の組織中にも油分の構成脂肪酸として存在することが知られている。脂質の生理活性や薬理作用に関する研究が近年急速に進展し、例えばDHAについても種々の機能が解明されている。

【0005】すなわち、DHAの生理作用として血中脂質低下（今泉勝巳、「臨床栄養」、第83巻、第4号、第440頁、1993年など）、血小板凝集能抑制（氷川祐三ら、「血液と脈管」、第15巻、第2号、第138-141頁、1984年）、記憶・学習能の改善（A. Lucas et al., The Lancet, 339, 261, 1992など）、抗痴呆（M. Soderberg et al., Lipids, 26(6), 421, 1991）、抗腫瘍（成沢富雄ら、「医学のあゆみ」、第145巻、第911頁、1988年）、抗アレルギー（M. Shikano et al., J. Immunology, 150, 3525, 1993）、視力低下抑制（横田明重、「臨床栄養」、第83巻、第5号、第619頁、1993年）等の作用が見出され、治療薬や食品への利用をはじめ様々な用途への応用が提案されている。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】前述のように、DHAは種々の生理的・薬理的機能を有するが、これらはいずれも魚油等のトリグリセリドやエチルエステルの形態で評価したものである。一般的に、脂肪酸等の構成要素が同じであっても、その態様が異なる場合には、生体に投与あるいは摂取したときの作用機序が相違し、予想を超えた意外な知見が得られることがある。かかる状況に鑑み、本発明では、脳の微細ないしは小動脈の中膜平滑筋細胞の分裂、増殖を促し、脳出血を防止し、ひいては脳卒中の発現を効果的に予防および治療し得る、DHAを構成要素とする形態の成分を有効成分とする脳卒中予防剤およびこれを配合してなる組成物を提供することを解決すべき課題とした。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記課題を解決するために、DHAを構成要素として有する種々の成分について鋭意検討した結果、DHAを構成脂肪酸としてもつグリセロリン脂質が顕著な脳卒中予防効果を奏することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明の課題とする脳卒中予防剤は、構成脂肪酸としてDHAを含む脂肪酸の残基を有するグリセロリン脂質を有効成分としてなる脳卒中予防剤によって達成される。ここで、構成脂肪酸中のDHA含量は5重量%以上であることが好ましく、グリセロリン脂質は構成脂肪酸残基を1個有するモノアシル型および／または2個有するジアシル型のホスファチジルコリンであることが望ましく、さらに、本発明の脳卒中予防剤は前記グリセロリン脂質を20重量%以上含有するものがより好ましい。

【0009】また、本発明において必須成分とするグリセロリン脂質は、動物性原料または魚介類由来の原料から得られるものが望ましく、動物性原料としてはDHA含有油を添加した飼料で飼育された鶏の卵の卵黄が好ましく、魚介類由来の原料としてはイカまたは魚卵が好ましい。本発明では、また、前記いずれかの脳卒中予防剤を配合してなる組成物が提供される。この組成物の望ましい態様は医薬品または食品である。

#### 【0010】

【発明の実施の形態】本発明の脳卒中予防剤およびこれを配合してなる組成物について以下にさらに詳述する。まず、本発明の脳卒中予防剤は、構成脂肪酸としてDHAを含む脂肪酸の残基を有するグリセロリン脂質を有効成分としてなることを特徴とする。本発明でいうグリセロリン脂質とは、具体的にはホスファチジルコリン、ホスファチジリエタノールアミン、ホスファチジリンシトール、ホスファチジルセリン、ホスファチジン酸およびこれらのリゾ体を例示できる。本発明で用いるグリセロリン脂質はこれらの1種または2種以上を含み、任意の割合の組成でよく、カルジオリピンやスフィンゴミエリン等の他のリン脂質を含むものであってもさしつかえないが、後述するような脂肪酸残基を1個もつモノアシル型および／または2個もつジアシル型のホスファチジルコリンであることが望ましい。また、かかるグリセロリン脂質は本発明の脳卒中予防剤中に20重量%以上、より好適には30重量%以上含まれていることが望ましい。20重量%未満では本発明の所望の効果が小さくなる。

【0011】本発明のグリセロリン脂質を構成する脂肪酸はDHAを必須として含む脂肪酸であり、DHAを構成脂肪酸中5重量%以上含有するものが好ましく、より好ましくは10重量%以上、さらに好ましくは20重量%以上のものである。DHA含量が5重量%未満であると本発明の所望の脳卒中予防効果が発現しなくなる場合がある。なお、前記構成脂肪酸はDHA以外の高度不飽

和脂肪酸を含有するものであってもよい。かかる脂肪酸は炭素数が18～22、より好ましくは20～22で、炭素-炭素間二重結合が3個以上、より好ましくは4～6個のものである。具体例として $\alpha$ -リノレン酸、 $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ $\gamma$ -リノレン酸、 $\gamma'$ -リノレン酸、エリオステアリン酸、アラキドン酸、EPA、ドコサペンタエン酸等を挙げることができる。

【0012】本発明で用いるグリセロリン脂質の構成脂肪酸は、前記の高度不飽和脂肪酸のほかに任意のものを含有していてもさしつかえない。かかる脂肪酸の例として酢酸、酪酸、カプロン酸、カプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、エライジン酸、リノール酸、共役リノール酸等がある。なお、長鎖飽和脂肪酸は本発明の所望の効果にはさほど関係するものではないので、本発明を実施するにあたっては、該脂肪酸の含有量をできるだけ低減させることが望ましい。

【0013】本発明で用いるグリセロリン脂質は、動物、植物、魚介類、藻類、微生物等を原料として採取することができ、また、化学的合成品としてあるいはリパーゼおよび／またはホスホリパーゼA、D等の酵素を使用して生化学的に調製してもよいが、DHA含量の多少、採取効率および作業・操作の容易性等の点から動物性原料または魚介類由来の原料を選択し、これから抽出することが望ましい。動物性原料としては牛、豚、鶏、アザラシ、ハーブシール、オットセイ、セイウチ、トド等の各種動物臓器を使用でき、とりわけ魚油等のDHA含有油を添加した飼料で飼育した鶏の卵の卵黄が好適である。

【0014】一般の鶏卵の卵黄中にはDHAが1個あたり約50～100mg含まれるが、例えば、DHAを構成脂肪酸中20重量%以上含むDHA含有油を通常の飼料に約3～6重量%添加した配合飼料で鶏を飼育すると、その鶏卵は卵黄1個あたり約200～300mg、高い場合には約400mgのDHAを含有するようになる。本発明ではかかるDHA高含有鶏卵を好適に使用でき、例えば、三重経済連の「まんてんくん」、岡山経済連の「おりこうさん」、あじたまの「健脳卵」等の市販品を利用すればよい。なお、卵黄はそのまま抽出用原料として使用してもよいが、保存や取扱い上の利便性を考慮すると、乾燥卵黄、とりわけ水分含量が5重量%以下のものをを用いるのがよい。

【0015】魚介類由来の原料としては、カツオ、マグロ、イワシ等のDHAを含有する魚類の組織、ケンサキイカ、コウイカ、マイカ、マツイカ、スルメイカ、ホタルイカ、ヤリイカ等のイカ組織およびこれらの皮、カツオやマグロ等の魚卵を例示できる。このうち、イカ組織から抽出して得られる油分は脂肪酸組成として約30～45重量%のDHAおよび約10～15重量%のEPAを含有しており、本発明において好適な原料である。イ

カ皮（外套筋）も同様に高濃度のDHAを含有している。

【0016】前記原料から本発明に係るグリセロリン脂質を得るには、圧搾法、煮とり法、抽出法等の公知の方法によればよい。抽出法の場合、例えば、ヘキサン、エーテル、石油エーテル等の脂溶性有機溶剤、あるいはこれに適宜にメタノール、エタノール、イソプロパノール等の親水性アルコールを加えた混合溶剤を用い、常温でもしくは加温して、常圧または加圧下、必要に応じて攪拌して油分を抽出する。この抽出油分は一般に原油と称せられ、グリセリドを主成分とするものであるから、これ水を添加して脱ガム処理し、分離したガム質区分を乾燥してグリセロリン脂質含量が20～60重量%のリン脂質含有油分を得ることができる。あるいは前記親水性アルコールの含水溶剤を用いて抽出すると、抽出物として前記同様のグリセロリン脂質含有油分が得られる。本発明の脳卒中予防剤の製剤化にあたっては、前述の抽出物をそのまま使用してもよいが、これをさらに分画処理して有効成分であるグリセロリン脂質をより高濃度に含有する分画物として用いてもよい。

【0017】かかる分画物を得るためには、有効成分の溶剤に対する溶解性の差異を利用する液-液分離法が簡便かつ実用的である。例えば、前記抽出物にアセトン沈殿処理を施してグリセロリン脂質含量をさらに高めた分画物を得ることができ、またシリカゲル、アルミナ等の吸着剤を充填したカラムクロマトグラフィー処理に供することにより、グリセロリン脂質含量が90重量%以上の分画物を得ることもできる。

【0018】このようにして得られるグリセロリン脂質含有油分およびこの分画物の望ましい態様は、グリセロリン脂質の含量が20重量%以上、より好ましくは30重量%以上であり、該リン脂質の構成脂肪酸としてDHAを必須として含み、とりわけDHAを5重量%以上含有するものである。本発明に係るグリセロリン脂質では、DHAや他の高度不飽和脂肪酸がリン脂質の構成脂肪酸として含有されているため、魚油等の高度不飽和脂肪酸トリグリセリドと比較して酸化安定性が優れており、精製後の戻り臭や不快臭がほとんどない。

【0019】本発明の脳卒中予防剤は前述のようなグリセロリン脂質またはこれを含む油分を有効成分としてなるものであり、これらを単独で配合した形態で構成され、望ましくはグリセロリン脂質の含有量が20重量%以上、さらに好ましくは30重量%以上である。本発明の所望の効果を阻害しない範囲および程度であれば、他の公知の成分あるいは原材料を適宜に併用せしめてもよい。これらの例としてアスコルビン酸、アミノ酸、ペプチド、蛋白質およびこの分解物、各種糖質、澱粉およびこの分解物、ミネラル類、ビタミンE、トコフェロール、フィトステロール、カテキン等のポリフェノール類等およびこれらの誘導体を挙げることができるが、本発

明はこれらに限定されるものではない。

【0020】なお、これらの併用物質がアスコルビン酸、パルミテート、フィトステロール、ビタミンE等のように油溶性の場合は、本発明に係るグリセロリン脂質またはこれを含む油分と混合して均一状態となし、また、アスコルビン酸、アミノ酸、ミネラル、蛋白質等のように水溶性ないしは水分散性の場合は、例えばその乾燥粉末を本発明に係るグリセロリン脂質またはこれを含む油分と混練して分散状態にするか、水および適宜に界面活性剤を共存させて乳化状態となすこともできる。

【0021】本発明では、前述のように、DHAを構成脂肪酸成分として含むグリセロリン脂質を有効成分としてなる脳卒中予防剤が提供されるが、さらにこの予防剤を配合してなる組成物も提供される。この組成物の態様としては医薬用組成物および食用組成物が好適である。

【0022】本発明の医薬用組成物は、本発明に係る前記脳卒中予防剤すなわちDHAを含有する脂肪酸の残基を有するグリセロリン脂質またはこれを含む油分に、本発明の趣旨に反しない公知の賦型剤や添加剤を必要に応じて加え、常法により加工して錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤等の製剤となしたものである。経口摂取、経管投与または注射投与して、脳卒中発症の予防あるいは治療のために適用する。前記製剤中に配合する本発明の脳卒中予防剤は、前述のような分画精製処理を施してDHA残基を有するグリセロリン脂質の含有量をできるだけ高めたものを用いるのが望ましい。その配合量は製剤の種類、形態や用法、用量等により一律に規定し難いが、概ね0.01～50重量%である。経口摂取する場合の摂取量はとくに限定されないが、有効成分である前記グリセロリン脂質として、成人（体重50kg）1日あたり0.01～10g、より好ましくは0.1～5gである。この範囲を外れて少ないと所望の効果を奏することが難しくなり、逆に多すぎてもさらに顕著な効果は認められない。

【0023】本発明の他の組成物の好適な態様は食用組成物である。すなわち、前述のようにして得られるDHAを含有する脂肪酸の残基を有するグリセロリン脂質を有効成分として含む脳卒中予防剤は、これをそのまま液状、ゲル状あるいは固形状の食品、例えばジュース、清涼飲料、茶、スープ、ドレッシング、ゼリー、ヨーグルト、プリン、ふりかけ、育児用粉乳、ケーキミックス、粉末状または液状の乳製品、パン、クッキー等に添加したり、必要に応じてデキストリン、乳糖、澱粉等の賦型剤や香料、色素等とともにベレット、錠剤、顆粒等に加工したり、またゼラチン等で被覆してカプセルに成形加工して健康食品や栄養補助食品等として利用できる。これらの食品類あるいは食用組成物における本発明の脳卒中予防剤の配合量は、当該食品や組成物の種類や状態等により一律に規定しがたいが、約0.01～50重量%、より好ましくは0.1～30重量%である。配合量

が0.01重量%未満では経口摂取による所望の効果が小さく、50重量%を超えると食品の種類によっては風味を損なったり当該食品を調製できなくなる場合がある。なお、本発明の脳卒中予防剤は、これをそのまま食用に供してもさしつかえない。

#### 【0024】

##### 【実施例】実施例1

アルゼンチンマツイカの表皮(外套筋)を剥ぎとり、凍結乾燥して乾燥イカ皮をつくり、この10kgに99%(V/V)エタノール10Lを加え、60℃で2時間、適宜ゆるやかに攪拌して抽出した。抽出液からエタノールを減圧留去してペースト状の抽出物2.5kgを得た。これに20倍量(v/w)のアセトンを加えて5℃にて12時間静置し、生じた沈殿物を濾別した後、99%(v/v)エタノール4Lに再溶解させ、この濾液からエタノールを減圧留去してペースト状物1.5kgを得た。このペースト状物について高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、ガスクロマトグラフィー(GLC)および薄層クロマトグラフィー(TLC)を用いて分析した結果、該ペースト状物のグリセロリン脂質含量:55.4重量%(内訳はホスファチジルコリン:51.9%、リゾホスファチジルコリン:1.2%、ホスファチジルエタノールアミン:20.1%、リゾホスファチジルエタノールアミン:5.7%、ホスファチジルイノシトール:0.9%、その他:20.2%)、総脂肪酸中のDHA含量:39.2重量%、EPA含量:14.9重量%であり、グリセロリン脂質の構成脂肪酸中のDHA含量:38.7重量%、EPA含量:15.0重量%であった。

#### 【0025】比較例1

市販の通常の鶏卵の卵黄を乾燥した乾燥卵黄50kgを抽出釜に仕込み、70%(V/V)エタノール500Lを加え、40℃で2.5時間、実施例1と同様に処理してペースト状物10kgを得た。実施例1と同様に分析

したところ、該ペースト状物のグリセロリン脂質含量:53.1重量%(内訳はホスファチジルコリン:73.6%、リゾホスファチジルコリン:5.5%、ホスファチジルエタノールアミン:14.7%、リゾホスファチジルエタノールアミン:2.3%、ホスファチジルイノシトール:0.8%、その他:3.1%)、総脂肪酸中のDHA含量:0.6重量%、EPA含量:0.1重量%であり、グリセロリン脂質の構成脂肪酸中のDHA含量:0.7重量%、EPA含量:0.2重量%であった。

#### 【0026】比較例2

マグロの魚体(頭部および腹部の細断片)を圧搾法で処理して搾油し、魚油の原油を得た。これを脱ガム処理し、グリセロリン脂質含量:0.1重量%、総脂肪酸中のDHA含量:48.3重量%、EPA含量:7.3重量%の精製魚油を得た。

#### 【0027】試験例1

脳卒中易発症自然発症高血圧ラット(SHR-SP、15週齢オス)を1群15匹に分け、対照群では普通食(オリエンタル酵母(株)製)飼料、試験群では前記普通食に実施例1記載のイカ皮リン脂質を2重量%添加した飼料、前記普通食に比較例1記載の鶏卵リン脂質を2重量%添加した飼料、または前記普通食に比較例2記載の精製魚油を2重量%添加した飼料で、19~30週齢にわたりそれぞれ飼育した。なお、血圧をさらに上昇させるために25週齢から飲水に食塩1%を添加した。試験期間中、体重、血圧、28週齢における血清脂質の脂肪酸および、脳卒中発症による死亡率を測定または分析した。各群の体重および血圧のデータを表1に、28週齢における血清脂質の脂肪酸組成(主な成分)を表2に、また、25~30週齢の生存率データを表3にそれぞれ示す。

#### 【0028】

##### 【表1】

## 体 重 お よ び 血 圧

測 定 項 目	対 照 群	試 験 群		
		イカ皮PL添加	鶏卵PL添加	魚油添加
体重(g)				
2.5週齢	832 ± 20	348 ± 20 <sup>ns</sup>	330 ± 23 <sup>ns</sup>	345 ± 25 <sup>ns</sup>
2.7週	834 ± 29	350 ± 22 <sup>ns</sup>	325 ± 29 <sup>ns</sup>	340 ± 25 <sup>ns</sup>
収縮期血圧(mmHg)				
2.5週齢	241 ± 11	239 ± 18 <sup>ns</sup>	236 ± 11 <sup>ns</sup>	249 ± 13 <sup>ns</sup>
2.7週	249 ± 11	243 ± 9 <sup>ns</sup>	254 ± 13 <sup>ns</sup>	242 ± 9 <sup>ns</sup>
拡張期血圧(mmHg)				
2.5週齢	213 ± 18	203 ± 19 <sup>ns</sup>	204 ± 18 <sup>ns</sup>	222 ± 13 <sup>ns</sup>
2.7週	203 ± 13	200 ± 12 <sup>ns</sup>	208 ± 16 <sup>ns</sup>	210 ± 14 <sup>ns</sup>

【0029】表1において、数値は平均値±標準偏差  
(%)を示し、NSを付けた数値は対照群の値と比較し  
て有意差がないことを示す。表1のデータから、体重お 20 【表2】  
よび血圧はいずれも4群間で有意な差は認められなかつ  
た。  
血 清 脂 質 の 脂 肪 酸 組 成 (%)

脂 肪 酸 の 種 類	対 照 群	試 験 群		
		イカ皮PL添加	鶏卵PL添加	魚油添加
C14:0	0.3	0.3	0.2	0.2
16:0	21.0	21.7	20.0	18.7
16:1n7	1.0	0.8	0.5	0.3
18:0	7.2	0.9	9.2	10.0
18:1n7	12.9	18.1	13.3	9.5
18:2n6	28.4	38.2	28.2	23.8
18:3n3	0.8	0.3	0.5	0.6
18:3n3	1.0	0.9	0.7	0.3
20:3n6	0.4	0.8	0.4	0.5
20:4n6	17.9	9.7	18.8	18.7
20:5n3	1.1	2.0	0.9	1.8
22:4n6	0.4	0.1	0.3	0.2
22:5n3	0.9	0.9	0.8	0.6
22:6n3	5.1	7.5	4.9	12.8
24:0	0.4	0.4	0.5	0.6
24:1n9	0.4	0.4	0.3	0.8
その他	0.8	1.0	0.5	0.6

【0031】表2中の数値は平均値を示す。2.8週齢で  
の血清脂質の脂肪酸組成から、イカ皮リン脂質を添加し  
た群では、対照群に比べてDHA含量が増加し、アラキ

ドン酸(C20:4n6)が減少していた。鶏卵リン脂  
質添加群では大きな変動は示さなかった。また、魚油添  
加群では、DHA含量が著しく増加したが、アラキドン

酸含量には大きな変化がみられなかった。

【表3】

【0032】

SHR - SP の 生 存 率 (%)

SHR-SPの 週齢	対照群	試 験 群		
		イカ皮PL添加	鶏卵PL添加	魚油添加
25週齢	100	100	100	100
26	100	100	100	93
27	80	95	93	76
28	67	80	82	53
29	27	87	38	20
30	7	77	24	0

【0033】表3のデータから、対照群では25～30週齢に着実に死亡し、30週齢では生存率が10%以下であったが、イカ皮リン脂質を添加した群ではこの傾向が強く抑制され、30週齢でも生存率は約80%と高い値であり、有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。鶏卵リン脂質添加群は対照群と有意差がなかった。また、魚油添加群ではわずかに対照群より低かった ( $p < 0.05$ )。

【0034】これらの結果から、イカ皮から抽出されたDHAを構成脂肪酸とするグリセロリン脂質のみがSHR-SPの脳卒中による死亡を予防することが明らかになった。これに対して、同じグリセロリン脂質の構造をもつが構成脂肪酸としてDHAを含まない鶏卵リン脂質では脳卒中の予防作用がなく、また、魚油添加群において、血清脂質中のDHA含量がイカ皮リン脂質添加群の場合と同様に上昇したにもかかわらず脳卒中予防効果が認められなかったことより、DHAトリグリセリドの形態でも脳卒中の予防作用はないものと推測できる。この理由と作用機序は明確ではないが、表1に示した血圧の変動結果と表3の生存率データとを併せ考えると、構成脂肪酸としてDHAを含むグリセロリン脂質では、脳卒中の病因となる高血圧を低下させるというより脳の最小動脈ないしは小動脈の中膜平滑筋細胞の壊死を予防あるいは治療することによって高血圧性脳出血等の脳卒中発症が防止されるものと考えられる。

## 【0035】実施例2

市販のDHA強化鶏卵（岡山経済連製、「おりこうさん」、1個あたりの平均DHA含量：280mg）の卵黄を乾燥した乾燥DHA強化卵黄50kgを抽出釜に仕込み、70%（V/V）エタノール400Lを加え、45℃で2.5時間、適宜ゆるやかに攪拌して抽出した。残渣を濾別して得た抽出液からエタノールを減圧留去してペースト状物11.5kgを得た。実施例1に記載の方法と同様に分析したところ、該ペースト状物のグリセ

ロリン脂質含量：54.8重量%（内訳はホスファチジルコリン：67.0%、リゾホスファチジルコリン：2.8%、ホスファチジルエタノールアミン：18.8%、リゾホスファチジルエタノールアミン：2.1%、その他：9.3%）、総脂肪酸中のDHA含量：11.6重量%、EPA含量：1.3重量%であり、グリセロリン脂質の構成脂肪酸中のDHA含量：11.3重量%、EPA含量：1.5重量%であった。このペースト状物を、SHR-SPを用いて試験例1に記載の方法と同様に評価したところ、血圧はさほど変動なく、血清脂質の総脂肪酸のうちDHA含量の増加（分析値は6.6%）およびアラキドン酸含量の低下（分析値は12.4%）が認められ、また、30週齢における生存率は5.8%と高レベルであった。

## 【0036】実施例3

マグロ卵を原料とし、80%（V/V）エタノールを用いて実施例1と同様に処理してペースト状物を得た。このものはグリセロリン脂質含量：31.3重量%（ホスファチジルコリンが主成分）、総脂肪酸中のDHA含量：34.1重量%、EPA含量：5.0重量%であり、グリセロリン脂質の構成脂肪酸中のDHA含量：35.6重量%、EPA含量：5.1重量%であった。このペースト状物も対照と比較してSHR-SPの血圧に大きな変動を及ぼさず、血清脂質の脂肪酸のうちDHA含量を高め、アラキドン酸含量を低下させ、30週齢で高い生存率を維持する結果となり、有効であった。

## 【0037】実施例4

実施例1で得たイカ皮由来のペースト状物200mg、精製大豆油80mg、ミツロウ15mgおよびビタミンE5mgを40℃に加温しながら十分に混合して均質な液状物とした。これをカプセル充填機に供給して1粒内容量が300mgのゼラチン被覆カプセル製剤を試作した。この製剤は医薬用組成物または食用組成物として利用できる。



## 【0038】実施例5

バター200g、ショートニング200g、牛乳90g  
および砂糖100gを家庭用ホイッパーでよく攪拌しな  
がら、実施例2で原料として使用したDHA強化鶏卵1  
00gを加えて十分に混合した後、小麦粉350g、ベ  
ーキングパウダー2.5gおよび実施例2で得たペース  
ト状物20gを加えてさらに混捏した。次いで、このド  
ウを30分間ねかせた後、金型で50個に分割し、オー  
ブンで焼いてバタークッキーを試作した。このクッキー  
は通常の鶏卵を用いてつくったものに比べて風味、色合  
い、食感等の食品適性に遜色なく、脳卒中予防用あるい  
は当該疾患用の食品として好適である。

## 【0039】

【発明の効果】本発明によれば、イカ皮（外套筋）やD  
HA強化鶏卵等を原料として、構成脂肪酸としてDHA  
を含有する脂肪酸の残基を有するグリセロリン脂質を有  
効成分としてなる脳卒中予防剤あるいは治療剤が提供さ

れる。これは、高血圧性脳出血等の脳卒中に対して、急  
激な降圧作用や体重減少をともしることなく、血中脂質  
のアラキドン酸含量を効果的に低減させ、脳卒中発症に  
ともなう死亡を顕著に防止できる。かかる効果は、DH  
Aを構成脂肪酸とするグリセリドの形態である魚油や、  
リン脂質の形態ではあってもDHAをもたない通常の鶏  
卵では全く認められない。かかる効果は、また、前記構  
成脂肪酸中のDHA含量が多くなるにつれて、さらには  
グリセロリン脂質がホスファチジルコリンの形態である  
10 ものにおいてより一層顕著に奏せられる。さらに、本発  
明では、当該脳卒中予防剤を配合してなる医薬用組成物  
あるいは食用組成物等の組成物が提供される。前記脳卒  
中予防剤およびこれを配合してなる組成物は単に脳卒中  
疾患用途への適用のみならず、血中脂質の改善や血管細  
胞の強化およびこれらに関連する各種疾病の予防ないし  
は治療を目的とした利用も可能である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

A 6 1 K 31/20

// A 2 3 L 1/32

F I

テーマコード(参考)

A 6 1 K 31/20

A 2 3 L 1/32

Z

F ターム(参考) 4B018 LB01 LE02 MD11 MD45 MD69  
MD72 MD74 ME04 MF01  
4B042 AC04 AE02 AE08 AG07 AG30  
AG68 AH01 AH09 AP25  
4C086 AA01 AA02 HA19 MA01 MA02  
MA03 MA04 MA05 NA14 ZA15  
4C206 AA01 AA02 DB09 DB47 MA01  
MA02 MA03 MA04 MA05 NA14  
ZA15